Lane Medical Library

ZUR KENNTNIS DER IMMUNITÄT
BEI
EXPERIMENTELLER TRYPANOSOMENINFEKTION.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGLICHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 29. SEPTEMBER 1911

VON

RUDOLF NEUMANN
AUS MEININGEN.

LEIPZIG,
VEIT & COMP.
1911

ZUR KENNTNIS DER IMMUNITÄT
BEI
EXPERIMENTELLER TRYPANOSOMENINFEKTION.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGLICHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 29. SEPTEMBER 1911

VON

RUDOLF NEUMANN
AUS MEININGEN.

LEIPZIG,
VEIT & COMP.
1911

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.
Referent: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Orth.
Dekan: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Ziehen.

Diese Arbeit erscheint in der
„Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten“. Bd. LXIX. 1911.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Im Verlaufe ihrer chemotherapeutischen Studien an mit Trypanosomen infizierten Mäusen haben Ehrlich und mehrere seiner Mitarbeiter auch das Problem der Immunität bei Trypanosomenkrankheiten, das schon wiederholt Forscher beschäftigt hatte, von neuem einer Untersuchung unterzogen. In dem der Gruppe der Azofarbstoffe angehörigen Trypanrot hatte Ehrlich eine wirksame Substanz entdeckt, die Trypanosomen im Blut von Mäusen und Ratten zum Verschwinden zu bringen. Allerdings war damit eine Dauerheilung im allgemeinen nicht zu erreichen; nach einiger Zeit trat das Rezidiv auf, dem die Tiere nun schnell erlagen. Aus dem Auftreten des Rezidivs ergab sich mit Notwendigkeit der Schluß, daß ein Teil der Trypanosomen in irgend einer Weise der trypanoziden Wirkung des chemotherapeutischen Agens entgehen müsse, und es lag nun die Frage nahe, warum die zurückgebliebenen Trypanosomen sich nicht sofort, sondern erst nach einer Zeit von Wochen und Monaten wieder vermehrten, während die Schutzwirkung des Heilmittels schon einige Tage nach dessen Injektion verschwindet.

Um diese Frage zu klären, welches die Faktoren seien, die eine Vermehrung der zurückgebliebenen Trypanosomen nach Ablauf der Trypanrotschutzwirkung verhinderten, wurde von Ehrlich, Shiga und Franke folgende Versuchsmethodik eingeschlagen: sie infizierten Mäuse, die durch

Trypanrot von ihrer Mal de Caderas-Infektion geheilt waren, nochmals mit diesen Trypanosomen nach, nachdem die trypanozide Wirkung des Trypanrot bereits abgeklungen war. Sie stellten nun fest, daß diese Neuinfektion nicht anging, ebensowenig wie alle Nachinfektionen, welche innerhalb von etwa 22 Tagen nach der Heilung der Infektion vorgenommen wurden. Aus diesen Beobachtungen ziehen Ehrlich und seine Mitarbeiter den Schluß, daß durch die Abheilung der Trypanosomeninfektion eine echte, zeitlich begrenzte Immunität entstehe.

Der nächste Schritt war der, die Spezifität dieser Immunität zu prüfen. Zu diesem Zweck wurde den z. B. von ihren Nagana-Trypanosomen geheilten Mäusen irgend eine andere Trypanosomenart nachgeimpft, z. B. Mal de Caderas- oder Dourineerreger. Diese Stämme gingen glatt, ohne Verzögerung, an. Ergab sich hieraus als Konsequenz die Annahme einer Bildung artspezifischer Antikörper, so bestätigte sich doch in weiteren Versuchen die Hoffnung nicht, mit Hilfe dieser Immunitätsreaktion die verschiedenen Trypanosomenspezies voneinander trennen und identifizieren zu können. Browning impfte eine Anzahl Mäuse mit einem parafuchsinfesten Naganastamm vor und infizierte nach: 1. mit Normalnaganastamm, 2. mit parafuchsinfestem und 3. mit atoxylfestem Naganastamm. Es zeigte sich, daß nur gegen den vorgeimpften, also parafuchsinfesten Stamm eine Immunität eingetreten war, während sich bei den beiden anderen Stämmen die nachinfizierten Trypanosomen schnell vermehrten. Er kommt deshalb zu dem Schluß, daß die Immunitätsreaktion bereits feinste biologische Unterschiede zu erkennen gebe, und daß Differenzen in dieser Reaktion keine genügende Grundlage für die Klassifizierung von verschiedenen Trypanosomenspezies bieten. Ehrlich konnte dann weiter dartun, daß die Trypanosomen, welche sich einige Zeit nach einer nicht völlig sterilisierenden Dosis irgend eines Heilmittels im Blut der Maus wieder einstellen, sich anders wie der Ausgangsstamm bezüglich der Immunitätsreaktion verhalten, und daß diese neugewonnene Eigenschaft des Rezidivstammes durch hunderte von Passagen vererbt wird.

Durch diese Immunitätsreaktion lassen sich somit prinzipielle biologische Differenzen zwischen den verschiedenen Trypanosomenspezies einerseits, sowie zwischen Normalstamm, Rezidiv- und festem Stamm der gleichen Trypanosomenart andererseits nachweisen. So weit reichen die bisherigen Ergebnisse der Ehrlichschen Schule. An diese Tatsachen knüpfen meine Versuche an, die unter Leitung von Hrn. Prof. Dr. Morgenroth und mit freundlicher Unterstützung von Hrn. Dr. Rosenthal ausgeführt worden sind und folgende Fragen zu beantworten versuchen:

1. Ist das angewandte chemotherapeutische, trypanozide Agens von Einfluß auf die Dauer der Immunität?

2. Sind die Rezidivstämme untereinander identisch oder lassen sich auch zwischen ihnen mit Hilfe der Immunitätsreaktion feinere biologische Unterschiede nachweisen?

Als Versuchstiere wurden weiße Mäuse von einem Gewicht von 15 bis 22 grm benutzt. Zur Infektion diente ein Stamm von Trypanosoma Brucei (Dr. von Prowazek, Hamburg). Dieser Stamm hatte durch sehr zahlreiche Passagen durch weiße Mäuse einen konstanten, hohen Virulenzgrad für diese erreicht: Vom ersten Erscheinen der Parasiten im Blut der Versuchstiere bis zu ihrem Tod vergehen im allgemeinen 3 oder 4 Tage. Einmal wurde auch ein Stamm von Mal de Caderas-Trypanosomen verwendet, der ungefähr dieselbe Virulenz für Mäuse besitzt. Die Infektion der Tiere geschah fast immer intraperitoneal, wodurch ein rascheres Angehen der Parasiten als bei subkutaner Impfung erzielt wird. Gewöhnlich traten schon am Tage nach der Infektion vereinzelte Trypanosomen im Blut auf, die sich dann sehr rasch vermehrten. Zur Untersuchung dienten Präparate von frischem Blut, das der Schwanzspitze der Maus entnommen und zwischen Objektträger und Deckglas in möglichst dünner und gleichmäßiger Schicht verteilt wurde. Die Bezeichnungsart ist die bei chemotherapeutischen Experimenten allgemein übliche. Es bedeutet:

0 = keine Trypanosomen im Präparat.
(+) = ganz vereinzelte Trypanosomen im ganzen Präparat.
\+ = 1 bis 2 Trypanosomen in jedem Gesichtsfeld.
\+ + = 5 bis 8 Trypanosomen in jedem Gesichtsfeld.
\+ + + = 10 bis 30 Trypanosomen in jedem Gesichtsfeld.
\+ + + + = unzählbar viele Trypanosomen in jedem Gesichtsfeld, wie sie sich kurz vor dem Tode der Maus finden.
† = tot.
— = nicht nachgesehen.

Das Infektionsmaterial wurde so bereitet: Das Blut einer Maus, die reichlich (+ + +) Trypanosomen aufwies, wurde durch Dekapitation gewonnen und mit physiologischer Kochsalzlösung so weit verdünnt, daß sich ungefähr 3 bis 5 Trypanosomen in jedem Gesichtsfeld fanden. Von dieser Blutverdünnung wurden meist 0·2 ccm mittels Pravazspritze den zu infizierenden Tieren intraperitoneal injiziert. Diese Infektion ist als eine starke zu bezeichnen.

Von trypanoziden Mitteln wurden folgende angewandt:

1. Am häufigsten Kaliumantimonyltartrat, dessen Wirksamkeit zuerst Mesnil und Nicolle beobachtet haben, dessen genauere Kenntnis wir aber den eingehenden Untersuchungen von Plimmer und seinen Mitarbeitern verdanken. Es kommt ihm von allen bisher bekannten trypanoziden Agentien die schnellste Heilwirkung zu, und selbst kurz vor dem Tode des Versuchstieres vermögen noch geringe Mengen von Brechweinstein die Trypanosomen aus der Zirkulation zu beseitigen und das Tier zu retten. Als Heildosen wurden Kaliumantimonyltartratmengen verwendet, welche, wie aus eingehenden Versuchen von Morgenroth und Rosenthal hervorgeht, eine sicher heilende Wirkung entfalten, ohne eine Antimonintoxikation der Versuchstiere im Gefolge zu haben. Die Dosen bewegen sich zwischen 0·2 bis 0·35 ccm einer Verdünnung von 1 : 1000. Die Lösungen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung unter mäßigem Erwärmen hergestellt und möglichst frisch benutzt. Die Nachinfektion konnte bereits 24 Stunden nach der Abheilung mit Kaliumantimonyltartrat vorgenommen werden, da, wie sich aus den prophylaktischen Versuchen der eben genannten Autoren ergibt, Tartarus stibiatus in den von mir verwendeten Dosen keine prophylaktische Wirkung nach Ablauf dieses Intervalls entfaltet. Um Zufälligkeiten, wie sie jedem biologischen Experimente anhaften, zu begegnen, wurden jedoch in fast allen unseren Versuchen prophylaktische Kontrollen eingereiht, die stets eine solche vorbeugende Kaliumantimonyltartratwirkung auszuschließen gestatteten.

2. Ferner wurde Arsacetin in einer Dosis von 1·0 ccm einer 1 prozentigen physiologischen Kochsalzverdünnung benutzt, die sich für unseren Naganastamm als sicher kurative Dosis bewährte. Dies Mittel wirkte in dieser Menge nach 2 Tagen ebenfalls sicher nicht mehr prophylaktisch.

3. Schließlich gebrauchten wir noch zur Abheilung das von Ehrlich in die Therapie eingeführte Arsenophenylglycin in der Dosis von 2·0 ccm einer Verdünnung von 1 : 500 physiologischer Kochsalzlösung. Arsenophenylglycin wirkt, wie Roehl angibt, 4 Tage prophylaktisch, deshalb wurde bei diesen Versuchen die Nachinfektion erst am 5. Tage ausgeführt.

Sämtliche Heilmittel wurden den Mäusen subkutan verabreicht.

Um uns eine experimentelle Grundlage für weitere Versuche zu schaffen, haben wir zunächst die Angaben von Ehrlich, Franke und Browning hinsichtlich ihrer Gültigkeit auch für den von uns verwendeten Naganastamm einer Nachprüfung unterzogen. Doch wurden unsere Versuche in der Weise modifiziert, daß statt des von jenen gebrauchten Trypanrots die vorher erwähnten Heilpräparate zur Verwendung gelangten.

Unsere ersten Versuche gestalteten sich nun im einzelnen zunächst so, daß wir, in Anlehnung an die Technik der genannten Forscher, den Normalnaganastamm vorimpften, dann durch eins der oben angeführten Agentien die Infektion bei einem Trypanosomengehalt von +++ im Blut zur Abheilung brachten und nun an einem der nächsten Tage, meist schon am folgenden, die geheilten Mäuse mit verschiedenen Trypanosomenstämmen nachinfizierten. Zur Nachinfektion wurden benutzt zunächst der gleiche Normalnaganastamm, der vorgeimpft wurde, dann Rezidivstämme desselben, ferner ein von Morgenroth und Halberstädter durch Arsacetinbehandlung gegen verschiedene Arsenikalien und Antimonpräparate gefestigter Naganastamm, der weiterhin kurz als arsacetinfester Stamm bezeichnet wird. Über die Gewinnung der benutzten Rezidivstämme ist kurz zu bemerken, daß sie sich von den Trypanosomen eines ersten Rezidivs herleiteten, das nach Abheilung der Normalaganainfektion durch 0·25 ccm Kaliumantimonyltartrat 1 : 1000 gewöhnlich zwischen dem 8. bis 15. Tage auftrat, und das entweder ganz frisch oder unter möglichster Beschränkung der Tierpassagen verimpft wurde.

Die folgende Tabelle I gibt einen Versuch wieder, in welchem Normalaganastamm vorgeimpft und der gleiche Normalstamm nach Abheilung der Infektion durch Kaliumantimonyltartrat nachgeimpft wurde. Dabei waren mehrere Arten von Kontrolltieren nötig, ebenso in allen folgenden Versuchen, deren Bedeutung die ist:

1. Tiere, die, mit dem Heilmittel vorbehandelt, anzeigen, daß keine prophylaktische Wirkung mehr von diesem ausgeht, sog. „prophylaktische Kontrollen“ (s. z. B. Tabelle I, Nr. 67 bis 68).

2. Unbehandelte Tiere, die das Angehen der Nachinfektionen demonstrieren, sogenannte Infektionskontrollen (s. z. B. Tabelle I, Nr. 73 u. 76).

3. Tiere, die nach der Heilung nicht nachinfiziert wurden und den Zeitpunkt des Recidiveintrittes veranschaulichen sollen, sogenannte Rezidivkontrollen (s. z. B. Tabelle I, Nr. 63 und 65).

Es ergibt sich aus diesem Versuche, daß auch für den von uns in unseren Experimenten benutzten Naganastamm die Tatsache besteht, daß die Abheilung der Infektion eine Immunität gegen eine Neuinfektion mit dem gleichen Stamm bedingt.

Diesem Versuche wollen wir nun einen zweiten, in gleicher Weise angesetzten, anreihen, der im wesentlichen das gleiche Resultat wie der erste aufweist. (Tabelle II.)

Auch hier geht also der nachgeimpfte Normalstamm bei Vorimpfung und Abheilung der gleichen Trypanosomenart nicht an. Über die Natur der hier am 9. Tage nach der Vorinfektion von neuem in der Zirkulation

Tabelle I.

Vorinfektion mit Nagana norm. Prowazek. — Heilung mit Tartarus stibiat. — Nachinfektion mit Nagana norm. Prowazek.

Tage post Infekt.	Intraperitoneale Infektion mit Nagana normal. Bei ++−+++: Heilung durch 0·25 Tartarus stibiat. 1 : 1000 (= 0·25 T). Bei 0 : Nachinfektion mit Nagana norm. (= Nachinf. N-N.)					Prophylaktische Infektionskontrollen		Unbehandelte Infektionskontrollen		Rezidivkontrollen	
	Nr.: 51	52	53	55	56	67	68	73	76	63	65
1	−	−	−	−	−					−	−
2	++ − +++ 0·25 T	++ − +++ 0·25 T	(+)	++ − +++ 0·25 T	++ − +++ 0·25 T	0·25 T	0·25 T			−	−
3	0 Nachinf. N-N.	0 Nachinf. N-N.	++ 0·25 T	0 Nachinf. N-N.	0 Nachinf. N-N.	Infektion N-N.	Infektion N-N.	Infektion N-N.		+	(+)
4	0	0	0 Nachinf. N-N.	0	0	(+)	(+)	(+)	Infektion N-N.	+++ 0·25 T	++ − +++ 0·25 T
5	0	0	0	0	0	+	+	+	+	0	0
6	0	0	†	0	0	++ − +++	++ − +++	+++	+++	0	0
7	0	0		0	0	†	+++	†	†	0	0
8	0	0		0	†		†			0	0
9	0	0		0						0	0
10	0	0		0						0	0
17				† im Herzblut?						+	0
18										++	
20	† im Herzblut?	0								†	0
40		0									0

Es bedeutet: Tage post Infekt. = Tage nach der Vorinfektion. — 0·25 T = 0·25 ccm Kaliumantimonyltartrat 1 : 1000. — Nachinf. N-N. = Nachimpfung mit Nagana normal. — Infekt. N-N. = Infektion mit Nagana normal.

Tabelle II.

Vorinfektion mit Nagana norm. Prowazek. — Heilung mit Tartarus stibiat. — Nachinfektion mit Nagana normal.

Tage post Infektion	Intraperitoneale Infektion mit Nagana normal. Bei +++: Heilung durch 0·3 Tartarus stibiat. 1 : 1000. Bei 0: Nachinfektion mit Nagana normalis				Prophylaktische Infektionskontrolle	Unbehandelte Infektionskontrolle	Rezidivkontrollen	
	Nr.: 210	211	212	213	214	215	222	223
2	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	0·3 T		+++ 0·3 T	+++ 0·3 T
3	0	0	0	0			0	0
4	0 Nachinf. N-N.	0 Nachinf. N-N.	0 Nachinf. N-N.	0 Nachinf. N-N.	Infekt. N-N.	Infekt. N-N.	0	0
5	0	0	0	0	+	+	0	0
6	0	0	0	0	+++	+++	0	0
7	0	0	0	0	†	†	0	0
8	0	0	0	0			0	0
9	(+)	+	+	(+)			0	0
10	++	+++	++	++			0	0
11	+++	†	†	+++			(+)	0
12	†			†			+++	0
13							†	0 dauernd

erscheinenden Trypanosomen geben die Rezidivkontrollen bis zu einem gewissen Grade Aufschluß, indem mit dem Erscheinen dieser Trypanosomen das Rezidiv des vorgeimpften Normalstammes in einer Kontrolle (Nr. 222) zeitlich bis auf einen Tag zusammenfällt. Gleichwohl ist die Divergenz zwischen den bei allen nachgeimpften Mäusen am 9. Tag post infectionem gleichmäßig auftretenden Trypanosomen und dem davon dauernden Freibleiben der Maus Nr. 223 bemerkenswert. Es ist bei diesem Ergebnisse immerhin die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß die am 9. Tage nach der Infektion bei Nr. 210 bis 213 erscheinenden Parasiten verschiedenen Ursprungs sind, und daß es sich vielleicht zum Teil um gewöhnliche Rezidivtrypanosomen handelt, zum Teil aber um Trypanosomen, die dem nachgeimpften Naganastamm angehören und bloß ein verlangsamtes Angehen zeigen. Ähnliches begegnete uns nämlich noch in anderen Versuchen, und wir werden bei späteren Experimenten auf letztere Möglichkeit noch ausführlicher zurückzukommen haben.

Den nächsten Versuchen liegt folgende Anordnung zugrunde: Es wurden, wie in den beiden ersten Tabellen, Nagananormaltrypanosomen vorgeimpft, bei vollentwickelter Infektion mit Kaliumantimonyltartrat abgeheilt und nun nachgeimpft:

1. I. Tartarus-Rezidiv-Naganastamm;
2. Arsacetinfester Naganastamm;
3. Normaler Mal de Caderasstamm.

Aus den Tabellen III bis V geht hervor, daß der erste Rezidivstamm bereits biologisch scharf von seinem Ausgangsstamm differenziert ist, ebenso wie der feste Stamm, und daß beide mit dem Mal de Caderasstamm insofern übereinstimmen, als eine mit diesen Stämmen vorgenommene Nachinfektion prompt angeht, als ob es sich um eine ganz andere Spezies handelt.

Der folgende Versuch VI befolgt im wesentlichen die Technik von Browning.

Wir haben, wie jener, zunächst den obenbeschriebenen festen Stamm vorgeimpft. Da dieser, wie bereits erwähnt, auch eine absolute Antimonresistenz besaß, so haben wir zu seiner Abheilung statt des Kaliumantimonyltartrats Arsenophenylglycin in einer Dosis von 2·0 ccm 1 : 500 verwendet. Entsprechend der Dauer der prophylaktischen Wirkung dieses Präparates wurde die Nachinfektion erst fünf Tage nach dem therapeutischen Eingriff vorgenommen und zwar:

a) mit Normalnaganastamm,

b) mit demselben festen Stamm, der vorgeimpft wurde.

Nachinfektion mit I. Tartarus-Rezidiv von Nagana normal.

Tage post Infekt.	Intraperitoneale Infektion mit Nagana norm. Prowazek. Bei +++: Heilung durch 0·3 Tartarus stibiatus 1 : 1000. Bei 0: Nachinfektion mit I. Tartarus-Rezidiv von Nagana normal.						Infektionskontrollen für I. Tartarus-Rezidiv von Nagana normal.	
	Nr.: 168	169	170	171	172	173	176	177
1	—	—	—	—	—	—		
2	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	++—+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	++—+++ 0·3 T		
3	0 Nachinf. I. Tart.-Rez.	0 Nachinf. I. Tart.-Rez	0 Nachinf. I. Tart.-Rez.	0 Nachinf. I. Tart.-Rez.	0 Nachinf. I. Tart.-Rez.	0 Nachinf. I. Tart.-Rez.	Inf. I. Tart.-Rez.	Inf. I. Tart.-Rez.
4	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+++	+++	++—+++	+++	++++	+++	++	+—++
6	++++	++++	++++	++++	†	†	++++	†
7	†	†	†	†				

Tabelle IV. Vorinfektion mit Nagana normal. Prowazek. — Heilung mit Tartarus stibiatus. — Nachinfektion mit Arsacetin-festem Stamm von Nagana normal.

Tage post Infekt.	Intraperitoneale Vorinfektion mit Nagana norm. Prowazek. Bei +++: Heilung durch 0·2 Tartarus stibiatus 1 : 1000. Bei 0: Nachinf. mit Arsacetin-festem Stamm (=Arsac.-F.-St.).					Prophylaktische Infektionskontrolle		Unbehandelte Infektionskontrollen	
	Nr.: 108	109	110	111	112	119	120	123	124
1	—	—	—	—	—				
2	+++ 0·2 T	+++ 0·2 T	++—+++ 0·2 T	+++ 0·2 T	+++ 0·2 T	0·2 T	0·2 T		
3	0	(+)	0	0	0				
4	0 Nachinf. m. Arsac.-F.-St.	0 Nachinf. m. Arsac.-F.-St.	0 Nachinf. m. Arsac.-F.-St.	0 Nachinf. m. Arsac.-F.-St.	0 Nachinf. m. Arsac.-F.-St.	Inf. m. Arsac.-F.-St.	Inf. m. Arsac.-F.-St	Inf. m. Arsac.-F.-St.	Inf. m. Arsac.-F.-St.
5	+	++	++	++	+—++	++	++	++	++
6	+++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++
7	†	†	†	†	†	†	†	†	†

Tabelle V.

Vorinfektion mit Nagana normal. Prowazek. — Heilung mit Tartarus stibiatus. — Nachinfektion mit Mal de Caderas-Stamm.

Tage post. Infekt.	Intraperitoneale Vorinfektion mit Nagana normal. Bei +++: Heilung durch 0·3 Tart. stib. 1 : 1000. Bei 0: Nachinfektion mit Mal de Caderas-Stamm.				Infektionskontrollen für Mal de Caderas-Stamm	
	Nr.: 216	217	218	219	220	221
1	—	—	—	—		
2	+++ 0·3	+++ 0·3	+++ 0·3	+++ 0·3		
3	0	0	0	0		
4	0 Nachinf. m. Mal de Caderas	0 Nachinf. m. Mal de Caderas	0 Nachinf. m. Mal de Caderas	0 Nachinf. m. Mal de Caderas	Infekt. m. Mal de Cad.	Infekt. m. Mal de Cad.
5	+—++	+	+	(+)	(+)	++
6	+++	+++	+++	+++	++	†
7	†	†	†	†	+++	
8					†	

Das Resultat des Versuches (Tabelle VI) bestätigt das Ergebnis von Browning, daß bei Vorimpfung von festem Stamm der nachgeimpfte gleiche feste Stamm nicht angeht, daß aber die Vorimpfung und Abheilung des festen Stammes keine Schutzwirkung für den Normalstamm bedingt.

In ähnlicher Weise verhalten sich Normal- und Rezidivstamm zu einander. Geht, wie Tabelle III ergibt, bei Heilung des Normalstammes die Neuinfektion mit Rezidivstamm ohne weiteres an, so zeigt das folgende Experiment das gleiche Ergebnis für den Fall, daß man umgekehrt Rezidivstamm vor- und Normalstamm nachimpft. Allerdings bedarf es dazu frischer Rezidivstämme, wie ein späterer Versuch lehren wird.

Das Resultat der bisher angestellten Experimente (Tabellen I bis VII) ist also folgendes:

Es besteht eine Immunität nur in den Fällen, wo derselbe Stamm, der vorgeimpft, auch nachinfiziert wurde, wie die Tabellen I, II und VIa demonstrieren. Dagegen ist in allen übrigen Versuchen eine Immunität nicht nachweisbar, und die Nachinfektion geht glatt, in Übereinstimmung mit den Kontrolltieren, an. Es lassen sich also mit Hilfe der Immunitätsreaktion prinzipielle Differenzen zwischen diesen Stämmen nachweisen, Differenzen, die somit nicht nur zwischen den verschiedenen Trypanosomenspezies, hier den Erregern der Tsetsekrankheit und des Mal de Caderas, bestehen, sondern auch bei Stämmen, die von dem vorgeimpften Normalstamm ihren Ausgang nahmen. Es stimmen diese Resultate mit denen von Ehrlich und Browning überein, die bereits, ebenso wie wir, für

Tabelle VI.

Vorinfektion mit Arsacetin-festem Stamm von Nagana Prowazek. — Abheilung mit Arsenophenylglyzin.

Nachinfektion mit:

Tage post Infekt.	a) Nagana normal. Prowazek: Intrap. Infekt. m. Arsacet.-fest. Stamm. Bei +++: Heilung durch Arsenophenylglyzin 1:500. Bei 0: Nachinfektion nach 4 Tagen mit Nagana normal.				Prophylaktische Kontrolle	Unbehandelte Kontrolle	b) Arsacetin-festem Stamm von Nagana Prowazek: Infektion mit Arsacetin-fest. Stamm. Bei +++: 2·0 Arsenophenylglyzin 1:500. Nachinfektion nach 4 Tagen mit Arsacetin-festem Stamm.				Prophylaktische Kontrolle	Unbehandelte Kontrolle	Rezidivkontrollen für Arsacetin-festen Stamm	
	Nr.: 180	181	182	183	185	187	189	191	192	193	194	196	207	208
2	+++ 2·0 A	+++ 2·0 A	+++ 2·0 A	+++ 2·0 A	2·0 A		+++ 2·0 A	+++ 2·0 A	+++ 2·0 A	+++ 2·0 A	2·0 A		+++ 2·0 A	+++ 2·0 A
4	0	0	0	0			0	0	0	0			0	0
7	0	0	0	0			0	0	0	0			0	0
	Nachinf. Nagana normal.	Nachinf. Nagana normal.	Nachinf. Nagana normal.	Nachinf Nagana normal.	Inf. Nagana normal.	Inf. Nagana normal.	Nachinf. Ars.-f. St.	Nachinf. Ars.-f. St.	Nachinf. Ars.-f. St.	Nachinf. Ars.-f. St	Inf. Ars.-f. St.	Inf. Ars.-f. St.		
8	0	(+)	(+)	+	+	+	0	0	0	0	+	+	0	0
9	(+)	+++	++	++− +++	+++	+++	†	0	0	0	+++	+++	0	0
10	++− +++	++++	+++	+++	++++	†		(+)	0	0	†	++++	0	0
11	†	†	†	†	†			+	0	0		†	0	+
12								+	0	0			0	+++
13								++	(+)	(+)			0	†
14								+++	(+)	++			0	
15								†	+	+++			0	
17									+++	†			0	
18									†				(+)	
21													+++	
22													†	

Tabelle VII.

Vorinfektion mit I. Tartarus-Rezidiv von Nagana norm. — Heilung mit Tartarus stibiatus. — Nachinfektion mit Nagana norm. Prowazek.

Tage post Infekt.	Intrap. Vorinfektion mit I. Tartarus-Rezidiv v. Nagana. Bei +++: Heilung durch 0·3 Tartarus stib. 1:1000. Bei 0: Nachinfektion mit Nagana norm. Prowazek.					Infektionskontrollen für Nagana normalis	
	Nr.: 224	225	226	227	228	229	230
1	—	—	—	—	—		
2	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T		
3	0 Nachinf. m. Nag. norm.	0 Nachinf. m. Nag. norm.	0 Nachinf. m. Nag. norm.	0 Nachinf. m. Nag. norm.	0 Nachinf. m. Nag. norm.	Inf. m. Nag. norm.	Inf. m. Nag. norm.
4	(+)	+	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
5	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6	++++	†	++++	++++	++++	†	++++
7	†		†	†	†		†

den I-Rezidivstamm und weiter auch für ihre festen Stämme die gleichen Divergenzen beobachteten. Daß aber innerhalb der nachgeimpften Stämme noch weitere biologische Differenzen wesentlicher Natur vorhanden sind, werden wir in späteren Versuchen noch zeigen können.

Wir haben uns nun im weiteren bemüht, die Dauer der Immunität festzustellen. Wir sind dabei von der Erwägung ausgegangen, daß möglicherweise hierbei die Art des pharmakologischen Agens von Einfluß sein könne, und wir haben deshalb, um Vergleiche mit den Versuchen von Ehrlich und Franke, die eine Maximalimmunitätsdauer von 22 Tagen feststellen konnten, nicht mit Trypanrot, sondern mit Arsacetin abgeheilt. Von dem in den bisherigen Versuchen verwendeten Kaliumantimonyltartrat mußte abgesehen werden, da mit den verwendbaren Antimondosen eine sicher sterilisierende Wirkung meist nicht erreichbar ist, und das Auftreten des Rezidivs des vorgeimpften Stammes den Betrachtungen über die Immunitätsdauer hinderlich im Wege ist. Bei Arsacetingabe aber konnte dieser Schwierigkeit umgangen werden, da die verwendeten Dosen von zweimal 0·5 ccm 1:100 fast in allen Fällen eine völlige Sterilisation des Tierkörpers hervorriefen. Es wurde in dem angeführten Versuch nun so vorgegangen, daß der Normalnaganastamm sowohl vor-, als auch nachgeimpft wurde, und zwar geschah die Nachinfektion zu wiederholten Malen.

Es geht aus Tabelle VIII hervor, daß sich auch durch Abheilung mit Arsacetin eine langdauernde Immunität gegen eine Neuinfektion mit dem gleichen Stamm erzielen läßt, deren Dauer in unserem Falle bis jetzt

Tabelle VIII.

Vorinfektion mit Nagana norm. Prowazek. — Heilung mit Arsacetin. — Nachinfektion mit Nagana norm. Prowazek zu wiederholten Malen.

Tage post Infekt.	Intraperitoneale Vorinfektion mit Nagana normalis. Bei +++: Heilung durch 2×0·5 Arsacetin 1 : 100. Bei 0: Wiederholte Nachinfektion mit Nagana norm.					Rezidiv-Kontrollen		Prophylak. Infektions-Kontrolle			
	Nr.: 316	317	318	319	320	323	324	321	322	325	
2	+++ 0·5 A	+++ 0·5 A	+++ 0·5 A	+++ 0·5 A	+++ 0·5 A	+++ 0·5 A	+++ 0·5 A	0·5 A			
3	— 0·5 A	— 0·5 A	— 0·5 A	— 0·5 A	— 0·5 A	— 0·5 A	— 0·5 A	0·5 A			
4	0	0	0	0	0	0	0				
5	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0	0	Infektion Nag. norm.	Infektion Nag. norm.		
6	0	0	0	0	0	0	0	(+)	(+)		
7	0	0	0	0	0	0	0	++— +++	++— +++		
8	0	0	0	0	0	0	0	++++	+++		
10	0	0	0	0	0	0	0	†	†		
14	0	++— +++	0	0	0	0	0				
15	0 Nachinf. Nag. norm.	†	0 Nachinf. Nag. norm	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0	0			Infektion Nag. norm	
16	0		0	0	0	0	0			+—++	
17	0		0	0	0	0	0			+++	
19	0		0	0	0	0	0			†	
22	0 Nachinf. Nag. norm.		0 Nachinf. Nag. norm	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0	0				Infektion Nag. norm.
23	0		0	0	0	0	0				+
24	0		0	(+)	0	0	0				+++
26	0		0	0	0	0	0				†

24 Tage währte.[1] Es scheint demnach die Wahl des pharmakologischen Agens bei der Intensität der Antikörperbildung nicht von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. — Wir möchten an dieser Stelle noch einfügen, daß wir im Verlaufe des eben skizzierten Gedankenganges als Kurativmittel auch Menschenserum, dessen Wirksamkeit zuerst von Laveran und Mesnil angegeben wird, gebraucht haben, welches bei zweimaliger Injektion an zwei aufeinander folgenden Tagen in einer Menge von je 0·8 ccm in aktivem Zustande die vollentwickelte Trypanosomeninfektion zur Abheilung brachte. Wir erhielten das überraschende Resultat, daß die in unserem Versuch als prophylaktische Kontrollen benutzten Tiere auf Wochen hinaus selbst gegen die stärksten Trypanosomeninfektionen völlig immun waren. Dementsprechend ergab sich auch bei den eigentlichen Versuchstieren, daß in gleicher Weise sehr lange Zeit ein Angehen der Nachinfektion nicht zu ermöglichen war. Es ist dies Resultat im Hinblick auf das Verhalten der prophylaktischen Kontrollen mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine langdauernde primäre Schutzwirkung von Menschenserum gegen die Trypanosomeninfektion der Mäuse zu beziehen. Das Serum stammte von frisch entbundenen Wöchnerinnen, und es ist die Möglichkeit vorhanden, daß dem menschlichen Serum in dieser Periode derartige Eigenschaften zukommen, wie ja auch Ehrlich bei dem Serum von leberkranken Menschen eine gegen die Norm schwächere Wirkung gegenüber der Trypanosomeninfektion nachweisen konnte.

Hatte sich aus unseren vorher angeführten Versuchen das Resultat ergeben, daß Normalstamm und Rezidivstamm in Bestätigung der Angaben früherer Autoren sich bei der Immunitätsreaktion als völlig verschieden erweisen, so wurde in weiteren, hieran sich anschließenden Versuchen der Frage näher getreten, ob auch zwischen den Rezidivstämmen untereinander biologische Unterschiede bestehen, die sich in dem Ausfall der Immunitätsreaktion offenbaren.

In drei verschiedenen Versuchskombinationen wurde eine Beantwortung dieser Frage versucht:

1. Durch Vergleichung zweier Rezidivstämme, die mit differenten therapeutischen Agentien gewonnen worden waren;

---

[1] Der Versuch (Tabelle VIII) wurde unterdessen weiter fortgesetzt und die Mäuse Nr. 316 und 318—320 noch mehrmals zugleich mit entsprechenden Kontrollen infiziert. Es stellte sich dabei noch eine bedeutend längere Immunitätsdauer heraus, die bei Nr. 316 und Nr. 320 zwar nur 27 Tage, bei Nr. 319 dagegen 56 Tage währte, während endlich Nr. 318 noch nach 70 Tagen nach siebenmaliger Nachinfektion frei von Trypanosomen war. Die Rezidivkontrollen blieben dauernd geheilt.

2. Durch Gegenüberstellung von Rezidivtrypanosomen, die auf völlig gleiche Art erzeugt worden waren und sich im selben Rezidivgrad befanden;

3. Durch Vergleichung verschiedener Rezidivgrade.

ad. 1. Zwei Mäuse wurden mit Normalnaganastamm infiziert; bei vollentwickelter Infektion wurde darauf die eine mit Kaliumantimonyltartrat, die andere mit einer nicht sterilisierenden Dosis von Arsacetin geheilt und nun bei beiden das Rezidiv abgewartet. Es entstand so ein

Tabelle IX.

Vorinfektion mit I. Tartarus-Rezidiv von Nagana Prowazek.
Heilung durch Tartarus stibiatus.
Nachinfektion mit I. Arsacetin-Rezidiv von Nagana.

Tage post Infekt.	Intraperit. Infektion mit I. Tartarus-Rezidiv v. Nagana. Bei +++: Heilung durch 0·35 Tartarus stib. 1:1000. Bei 0: Nachinfektion mit I. Arsacetin-Rezidiv v. Nagana.					Prophylaktische Infektionskontrolle	Unbehandelte Infektionskontrolle
	Nr.: 336	337	338	339	340	341	342
1	—	—	—	—	—		
2	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	0·35 T	
3	0 Nachinf. m. I. Ars.-Rez.	0 Nachinf. m. I. Ars.-Rez	0 Nachinf. m I. Ars.-Rez.	0 Nachinf. m. I. Ars.-Rez	0 Nachinf. m. I. Ars.-Rez.	Infekt. m. I. Ars.-Rez.	Infekt. m. I. Ars.-Rez.
4	+	+	+	(+)	(+)	(+)	+
5	+++	+++	+++	++− +++	+−++	+++	+++
6	++++	++++	++++	++++	+++	++++	++++
7	†	†	†	†	++++	†	†
8					†		

I. Tartarus-Rezidiv und ein I. Arsacetin-Rezidiv, die sich beide vom Ausgangsstamm biologisch unterschieden. Weiterhin wurde nun eine Anzahl von Mäusen mit diesem I. Tartarus-Rezidiv vorgeimpft, bei +++ im Blut die Trypanosomen durch Kaliumantimonyltartrat zum Verschwinden gebracht und nun das I. Arsacetin-Rezidiv nachgeimpft, wie dies die Tabelle IX zeigt.

Das Resultat des Versuches ist also folgendes: Die I. Arsacetin Rezidivtrypanosomen gehen nach Vorimpfung und Abheilung eines I. Tartarus-Rezidivs glatt an. Beide haben also, neben der gemeinsamen Eigenschaft, vom Ausgangsstamm verschieden zu sein, noch untereinander differente biologische Merkmale, da die frei werdenden Schutzstoffe der einen Art keine Wirksamkeit für

die andere haben. Der Einwand, der geltend gemacht werden könnte, daß das pharmakologische Agens von Einfluß auf die sich bildenden Rezidiveigenschaften ist, wird am besten durch den nun folgenden Versuch widerlegt.

ad 2. Es wurden 3 völlig gleiche I. Tartarus-Rezidivstämme geschaffen. Zu diesem Zwecke wurde so vorgegangen: Drei Mäuse wurden in gleicher Weise mit Naganaerregern infiziert, bei +++ Trypanosomen im Blut mit Kaliumantimonyltartrat geheilt, sodann der Eintritt des Rezidivs erwartet. Die Protokolle dieser 3 Mäuse waren also folgende:

	Maus A.	Maus B.	Maus C.
23. XII. 10	Infektion mit Tryp. Brucei	Infektion mit Tryp. Brucei	Infektion mit Tryp. Brucei
26. XII. 10	+++	+++	+++
	0·2 ccm Tart. stib. 1 : 1000	0·2 ccm Tart. stib. 1 : 1000	0·2 ccm Tart. stib. 1 : 1000
28. XII. 10	0	0	0
2. I. 11	+++	+++	+++
	= I. Tartarus-Rezidiv von Maus A, B und C.		

Die auf solche völlig analoge Weise gewonnenen Rezidivstämme seien im Folgenden kurz mit I-R-A, I-R-B und I-R-C bezeichnet. Es wurden nun 15 Mäuse mit den nötigen Kontrollen mit I-R-B infiziert, die voll entwickelte Infektion mit Tartarus stibiatus zur Abheilung gebracht und nun gruppenweise je 5 Mäuse mit I-R-A und I-R-B und I-R-C nachinfiziert (Tabelle X).

Das Ergebnis dieses Experimentes ist: Auch auf völlig gleiche Art und Weise, mit demselben Heilmittel erzeugte und in derselben Periode stehende Rezidivstämme zeigen bei der Immunitätsreaktion biologische Unterschiede. Denn, wie der Versuch zeigt, bedingt die Vorimpfung und Abheilung von I-R-B, von kleinen Abweichungen abgesehen, einen deutlichen Schutz gegen die Nachinfektion von I-R-B und I-R-A, wie Nr. 231 bis 235 und Nr. 238 bis 242 lehren. Dagegen bleibt diese Schutzwirkung bei Nachimpfung mit I-R-C aus (Nr. 245 bis 249). Daß es sich aber bei dem vorgeimpften I-R-B in der Tat um einen Rezidivstamm handelt, zeigt die frühere Tabelle VII, in der derselbe hier benutzte I-R-B-Stamm vorgeimpft und Normalstamm nachgeimpft worden war, und wo entsprechend unseren früheren Erfahrungen der nachinfizierte Normalstamm glatt anging. Wir lernen somit aus diesem Versuche innerhalb der Gesetzmäßigkeiten, die zwischen Ausgangs- und Rezidivstamm bestehen, noch erhebliche

Tabelle X.

Vorinfektion mit I. Tartarus-Rezidiv von Maus B. — Heilung mit Tartarus stibiatus. — Nachinfektion mit I. Tartarus-Rezidiv von Maus A, Maus B und Maus C.

Tage post Inf.	**Vorinfektion** mit I. Tart.-Rezidiv von **B.** Bei + + +: Heilung durch 0·3 Tart.stib. 1:1000. Bei 0: **Nachinf.** m. I. Tart.-Rezidiv von **A.**					Infektionskontrollen für I. Tart.-Rez. v. A.		**Vorinfektion** mit I. Tart.-Rezidiv von **B.** Bei + + +: Heilung durch 0·3 Tart.stib. 1:1000. Bei 0: **Nachinf.** m. I. Tart.-Rezidiv von **B.**					Infektionskontrollen für I. Tart.-Rez. v. B.	
	Nr.: 231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244
2	+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T			+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T	+ + + 0·3 T		
3	0 Nachinf. I. R-A	0 Nachinf I. R-A	0 Nachinf. I. R-A	0 Nachinf. I. R-A	0 Nachinf. I. R-A	Inf. I. R-A	Inf. I. R-A	0 Nachinf. I. R-B	0 Nachinf. I. R-B	0 Nachinf. I. R-B	0 Nachinf. I. R-A	0 Nachinf. I. R-A	Inf. I. R B	Inf. I. R-B
4	0	0	(+)	0	(+)	(+)	+	0	0	0	0	0	+	+
5	0	0	0	0	+	+ + +	+ + +	0	0	0	0	(+)	+ + +	+ + +
6	0	0	0	0	0	+ + + +	+ + + +	0	0	0	0	0	+ + + +	+ + + +
7	(+)	+	(+)	(+)	(+)	†	†	0	(+)	0	0	0	†	†
8	+ +	+ + — + + +	+ — + +	+ +	0			0	+ +	0	0	0		
9	+ + +	†	+ + +	+ + +	+			—	—	—	—	—		
10	†		†	†	+ +			+ +	†	0	0	+ — + +		
11					+ + +			+ + +		(+)	0	+ + — + + +		
12					+ + + +			+ + + +		+	0	+ + + +		
13					†			†		+	0	†		
15										†	Am 18. Tage an Tryp. †			

Tabelle X. (Fortsetzung.)

Tage post Infektion	**Vorinfektion** mit I. Tartarus-Rezidiv von **B.** Bei +++: Heilung durch 0·3 Tartarus stibiatus 1:1000. Bei 0: **Nachinf.** mit I. Tartarus-Rezidiv von **C.**					Infektionskontrollen für I. Tart.-Rez. v. C.		Rezidivkontrollen für I. Tart.-Rez. v. **B.**	
	Nr.: 245	246	247	248	249	250	251	252	253
2	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T	+++ 0·3 T			+++ 0·3 T	+++ 0·3 T
3	0 Nachinf. I. R-C	0 Nachinf. I. R-C	0 Nachinf. I. R-C	0 Nachinf. I. R-C	0 Nachinf. I. R-C	Inf. I. R-C	Inf. I. R-C	0	0
4	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+	0	0
5	+	++	+	+	+−++	+++	+++	0	0
6	+++	+++	(+)	+	+++	++++	++++	0	0
7	++++	†	0	0	++++	†	†	0	0
8	†	0	0	0	†			(+)	0
9			0	0				+	0
10			0	0				++	0
11			+	0				++++	0
12			+++	+				†	0
13			++++	+++					0
15			†	†					0 dauernd

Variationen der Rezidivstämme untereinander kennen, die darauf hindeuten, daß wir es bei der Bildung der Rezidivstämme mit außerordentlich komplizierten Prozessen zu tun haben, die weitgehenden individuellen Schwankungen unterliegen. Will man ein klares Bild dieses Versuches gewinnen, so richtet man sein Hauptaugenmerk am besten nur auf die Vorgänge bis zum 6. Tage nach der Vorinfektion. Bis zu diesem Termin treten die eben geschilderten Differenzen deutlich hervor, dagegen verwischen sich an den folgenden Tagen die Unterschiede mehr oder weniger. Es treten jetzt, wie sich aus den Rezidivkontrollen 252 und 253 ergibt, bei den einzelnen Tieren Rezidivtrypanosomen früher oder später auf. Auffällig ist nur noch das Verhalten der Nr. 247 und 248 und 233 und 235, wo nach anfänglichem Auftreten der Trypanosomen diese bald wieder verschwinden. Es müssen da sehr verwickelte Prozesse im Spiele sein, über die sich mit der später entwickelten Rezeptorentheorie immerhin einige Vorstellungen gewinnen lassen.

ad 3. Der dritte Versuch endlich, der zu dem Zwecke angestellt wurde, Aufschluß über das gegenseitige Verhalten der Rezidivstämme zueinander zu schaffen, wurde mit Rezidivstämmen verschiedenen Grades, aber von denselben Ausgangstrypanosomen, unternommen. Dazu wurde zunächst wieder eine Maus mit Normalnaganaerregern infiziert, und in der schon öfters beschriebenen Weise entstand nach Abheilung der Infektion mit Kaliumantimonyltartrat nach einiger Zeit ein I. Tartarus-Rezidiv. Dieses wurde auf neue Mäuse übertragen und in diesen weiter gezüchtet. Die Ursprungsmaus aber wurde nochmals mit Brechweinstein geheilt und nach mehreren Tagen erschienen wieder Trypanosomen in ihrem Blut, „das II. Tartarus-Rezidiv". So wurde nun nochmals verfahren und noch ein III. Tartarus-Rezidiv geschaffen. Das Protokoll dieser Maus ist also folgendes:

23. XII. 10	Infektion mit Tryp. Brucei.
26. XII. 10	+++; 0·2 ccm Tart. stib. 1 : 1000.
28. XII. 10	0
2. I. 11	+++ = I. Tartarus-Rezidiv — wird weiter gezüchtet. 0·3 ccm Tart. stib. 1 : 1000.
4. I. 11	0
14. I. 11	+++ = II. Tartarus-Rezidiv — wird weiter gezüchtet. 0·3 ccm Tart. stib. 1 : 1000.
16. I. 11	0
24. I. 11	+++ = III. Tartarus-Rezidiv — wird weiter gezüchtet.

Im folgenden wird kurz folgende Bezeichnung für diese 3 Stämme gewählt: I. T-R., II. T-R. und III. T-R. Jetzt wurde folgende Versuchsanord-

Tabelle XI.

Vorinfektion mit II. Tartarus-Rezidiv Nagana Prowazek. — Heilung durch Tartarus stibiatus. — Nachinfektion mit I., II. und III. Tartarus-Rezidiv.

Tage post Infekt.	**Vorinfektion mit II. Tartarus-Rezidiv.** Bei +++: Heilung durch 0·35 Tartarus stibiatus 1 : 1000. Bei 0: **Nachinf. mit I. Tartarus-Rezidiv.**				Prophylaktische Infektionskontrollen	Unbehandelte Infektionskontrollen	**Vorinfektion mit II. Tartarus-Rezidiv.** Bei +++: Heilung durch 0·35 Tartarus stibiatus 1 : 1000. Bei 0: **Nachinf. mit II. Tartarus-Rezidiv.**				Prophylaktische Infektionskontrollen	Unbehandelte Infektionskontrollen
	Nr.: 277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288
2	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	0·35 T		+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	0·35 T	
4	0 Nachinf. I. T-R	0 Nachinf. I T-R	0 Nachinf. I. T-R	0 Nachinf. I. T-R	Inf. I. T-R	Inf. I. T-R	0 Nachinf. II. T-R	0 Nachinf. II. T-R	0 Nachinf. II. T-R	0 Nachinf. II. T-R	Inf. II. T-R	Inf. II. T-R
5	0	0	0	0	+−++	+−++	0	0	0	0	+−++	+−++
6	0	0	0	0	+++	+++	0	0	0	0	+++	+++
7	0	0	0	0	++++	++++	0	(+)	0	0	++++	†
8	0	0	(+)	0	†	†	0	+−++	0	0	†	
9	(+)	+	+	(+)			0	++	0	0		
11	†	+++	++++	0			+−++	++++	0	(+)		
12		++++	†	0			++	†	+	++		
14		†		+			†		+++	†		
16				++++					†			
18				†								

Tabelle XI. (Fortsetzung.)

Tage post Infekt.	**Vorinfektion** mit **II. Tartarus-Rezidiv.** Bei +++: Heilung durch 0·35 Tart. stib. 1 : 1000. Bei 0: **Nachinf. III. Tartarus-Rezidiv.**				Prophylaktische Infektionskontrollen	Unbehandelte Infektionskontrollen	Rezidivkontrollen für **II. Tartarus-Rezidiv**		
	Nr.: 289	290	291	292	293	294	301	302	303
2	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	0·35 T		+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T
4	0 Nachinf. III. T-R	0 Nachinf. III. T-R	0 Nachinf. III. T-R	0 Nachinf. III. T-R	Inf. III. T-R	Inf. III. T-R	0	0	0
5	++	+	0	+	+	+	0	0	0
6	†	+++	+	+++	+++	+++	0	0	0
7		+++	+−++	†	†	++++	0	0	0
8		++++	+++			†	0	0	0
9		†	++++				0	0	0
11			†				0	0	++
12							0	0	+++
14							0	0	†
16							†	0	
18								0 dauernd	

nung getroffen: 12 Mäuse wurden mit dem II. T-R. vorgeimpft, darauf die Trypanosomen bei +++ durch Kaliumantimonyltartrat beseitigt und nun je 4 Mäusen I. T-R., II. T-R. und III. T-R. nachgeimpft.

Dies veranschaulicht Tabelle XI.

Als Resultat ergibt sich auch hier wieder eine markante Differenz in dem Verhalten der Rezidivstämme zueinander wie im vorhergehenden Versuch. Die bei der Auflösung der Trypanosomen des II. T-R. entstehenden Antikörper sind wirksam gegen die Trypanosomen des I. T-R. und II. T-R. — die Nachinfektion versagt —, dagegen unwirksam gegen das III. T-R., welches infolgedessen bei der Nachinfektion glatt angeht. Auch hier trübt sich aber das anfänglich völlig klare Versuchsergebnis vom 7. Tage nach der Vorinfektion ab durch das Auftreten von Trypanosomen bei mehreren Individuen. Auch hier wird, wie der Vergleich mit der Rezidivkontrolle Nr. 303 lehrt, ein großer Teil der auftretenden Trypanosomen als Rezidivtrypanosomen anzusprechen sein. Immerhin ist das völlige Freibleiben der beiden anderen Rezidivkontrollen Nr. 301 und 302, und im Gegensatz dazu bei sämtlichen Versuchstieren das Auftreten von Trypanosomen und bei einzelnen Mäusen, z. B. Nr. 284 und 279, das so überaus frühe Erscheinen derselben auffällig. Wie schon früher bei Tabelle II angedeutet, muß jedoch daran gedacht werden, daß es sich mitunter nur um ein verzögertes Angehen der Nachinfektion handelt, was aber an den biologischen Unterschieden der einzelnen Stämme nichts ändert.

Bei einer kurzen Zusammenfassung aller unserer Experimente kommen wir nun zu folgender Beantwortung der von uns im Anfang gestellten Fragen:

1. Bei der mit Hilfe verschiedener trypanozider Mittel erzeugbaren Immunität, die erkennbar ist in dem Versagen der Nachinfektion desselben Stammes, der vorgeimpft wurde, scheint das Mittel selbst keine wesentliche Rolle bei der Dauer der Immunität zu spielen. Die bei der Kaliumantitimonyltartratheilung meist vom 6. oder 7. Tage nach der Vorinfektion ab im Blut der Versuchstiere wieder erscheinenden Trypanosomen sind im allgemeinen, wie die Rezidivkontrollen beweisen, als das Rezidiv des vorgeimpften Stammes aufzufassen; sie bedeuten also noch nicht das Ende der Immunität. Dieser störende Faktor fiel bei der Arsacetinheilung weg, bei der es uns ähnlich, wie Ehrlich und Franke bei der Trypanrotheilung, gelang, eine länger dauernde Immunität nachzuweisen, die bis jetzt ungefähr 24 Tage betrug.

2. Neben der Bestätigung früherer Ergebnisse durch unsere Experimente, nämlich der biologischen Differenzen bei der Immunitätsreaktion einmal zwischen verschiedenen Trypanosomenspezies, sodann zwischen Normal-, Rezidivstamm und festem Stamm derselben Trypanosomenart konnten von uns noch interessante biologische Unterschiede zwischen Rezidivstämmen desselben Ausgangsstammes festgestellt werden. Wie unsere Experimente lehren, sind die Rezidivstämme zunächst durch eine gemeinsame Eigenschaft gegenüber dem Normalstamm markant verschieden, zeigen aber neben diesen gemeinsamen Eigentümlichkeiten unter sich mehr oder weniger ausgesprochene Charakteristika, wodurch sie sich ihrerseits untereinander unterscheiden. Wir haben gesehen, daß allen unseren untersuchten Rezidivstmämmen die gemeinsame Eigenschaft zukommt, sich gegenüber den Schutzkörpern, wie sie durch die Abheilung des Normalausgangsstammes ausgelöst werden, refraktär zu verhalten, und es hat sich weiter aus den Versuchen ergeben, daß die Immunität, welche sich an die Abheilung des einen Rezidivstammes anschließt, noch nicht notwendigerweise eine Immunität gegen andere Rezidivstämme desselben Ausgangsstammes bedingen muß.

Wenn wir nun zum Schluß noch ein Verständnis für diese komplizierten, biologischen Vorgänge, wie sie in unseren Versuchen hervortreten, zu gewinnen versuchen, so knüpfen wir zweckmäßig an die Ehrlichschen Begriffe der Rezeptoren an. In seinem Aufsatz: „Über Partialfunktionen der Zelle“ gibt Ehrlich für das Phänomen des differenten Verhaltens von Ausgangs- und Rezidivstamm folgende Erklärung:

„In dem Ausgangsstamm ist eine bestimmte einheitliche Art von Nutrizeptoren, die wir als Gruppe „A“ bezeichnen wollen, in reichem Maße vorhanden. Werden nun die Parasiten innerhalb des Mäuseorganismus abgetötet und aufgelöst, so wirkt die Gruppierung „A“ als Antigen und erzeugt nun einen Antikörper, der seiner Entstehung nach Verwandtschaft zur Gruppe „A“ besitzt. Wenn man nun lebende Parasiten, sei es im Reagenzglas, sei es in vivo mit diesem Antikörper, in Berührung bringt, so wird derselbe von den Trypanosomen verankert. Unter dem Einfluß dieser Besetzung erleiden in vivo die Parasiten diejenige biologische Abänderung, die zu dem Rezidivstamme überführt. Diese Abänderung geschieht in der Weise, daß in dem neuen Stamm die ursprüngliche Gruppierung „A“ verschwindet und dafür eine neue Gruppierung, die als „B“ bezeichnet werden möge, auftritt . . . . . Wir haben hier also einen Fall immunisatorisch erzeugten Rezeptorschwundes unter Bildung einer ganz neuen Rezeptorart.“

Um diese Theorie mit unseren Ergebnissen in Einklang zu bringen, bedarf es mancher Erweiterung und Abänderung. Wir führen zunächst statt der einen Rezeptorgruppe des Ausgangsstammes eine Mehrheit solcher Rezeptorarten ein, unter denen solche zu unterscheiden sind, die bei der Auflösung der Trypanosomen, als Antigen wirkend, einen Antikörper hervorzurufen vermögen, die Dominanten- oder Hauptrezeptoren, von denen jedes Trypanosoma gewöhnlich nur einen besitzt, und ferner solche, die normalerweise in größerer Anzahl in latentem Zustande vorhanden sind und die sich an der Antikörperbildung nicht beteiligen, die sogenannten Nebenrezeptoren. Den Übergang vom Normal- in den Rezidivstamm stellen wir uns nun, ähnlich wie Ehrlich, so vor, daß die dem chematheropeutischen Agens entgehenden Trypanosomen unter dem Einfluß der in der Zirkulation kreisenden Schutzstoffe eine Verschiebung ihres Rezeptorenapparates erfahren. Diese Verschiebung findet in der Richtung statt, daß die dominanten Rezeptoren durch irgend welche, nicht näher zu präzisierende Prozesse eine Alteration erfahren und daß andere Nebenrezeptoren eine verstärkte Ausprägung erhalten und zu Hauptrezeptoren werden. Diese Umgestaltung der beim Normalstamm nur wenig entwickelten Rezeptoren zu Hauptrezeptoren bedingt nun die Wirkungslosigkeit der bei der Abheilung des Normalstammes entstehenden Antikörper, die Rezeptorenapparate beim Rezidivstamm vorfinden, an welchen sie nicht angreifen können. Wenn man nun annimmt, daß diese Verschiebung im Rezeptorengerüst des einzelnen Trypanosoma eine mehr oder weniger individuelle ist, so ist es möglich, daß die der Abtötung entgehenden Trypanosomen durch den Einfluß der vorhandenen Antikörper individuell eine verschiedene Differenzierung ihres verschiedenen Rezeptorenapparates erleiden, daß also hier dieser und dort jener Nebenrezeptor zum Hauptrezeptor wird. Unter diesem Gesichtspunkte, d. h. also durch den individuell abgeänderten Rezeptorenapparat der einzelnen Rezidivstämme, wird es alsdann verständlich, daß Rezidivstämme, die sich alle hinsichtlich der Immunitätsreaktion dem Normalausgangsstamme gegenüber anscheinend völlig gleich verhalten, doch unter sich markante Differenzen aufweisen. Welche Faktoren im einzelnen diese experimentellen Abänderungen bewirken, läßt sich natürlich bei der Unklarheit der bestehenden Prozesse nicht angeben. Daß aber die dominanten Rezeptoren des Ausgangsstammes nicht völlig verschwinden, wie Ehrlich annimmt, sondern in irgend einer Form bestehen bleiben, um sich unter geeigneten Bedingungen wieder als dominante Rezeptoren zu repräsentieren, zeigt der noch folgende letzte Versuch. Dieser wurde angestellt mit einem auf schon beschriebene Art gewonnenen II-Tartarus-Rezidivstamm, der aber vor Anstellung des Experimentes etwa 20 Tierpassagen durchgemacht hatte.

Dieser Stamm wurde einer Anzahl Mäusen injiziert, bei vollentwickelter Infektion diese durch Kaliumantimonyltartrat abgeheilt und nun ein Normalausgangsstamm nachinfiziert.

Tabelle XII.

Vorinfektion mit II. Tartarus-Rezidiv (nach etwa 20 Passagen) von Nagana Prowazek. — Heilung durch 0·35 Tartarus stibiatus. — Nachinfektion mit Nagana normal. Prowazek.

Tage post Infekt.	Vorinfektion mit II. Tartarus-Rezidiv (von 20 Passagen). Bei +++: Heilung durch 0·35 Tartarus stib. 1 : 1000. Bei 0: Nachinfektion mit Nagana normal.				Prophylaktische Infekt.-Kontrollen	Unbehandelte Infekt.-Kontrollen	Rezidivkontrollen für II. Tartar.-Rezidiv	
	Nr.: 270	271	273	274	275	276	302	303
2	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	+++ 0·35 T	0·35 T		+++ 0·35 T	+++ 0·35 T
4	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	0 Nachinf. Nag. norm.	Inf. Nag. n.	Inf. Nag. n.	0	0
5	0	0	0	+	(+)	+	0	0
6	0	0	0	++— +++	++— +++	+++	0	0
7	0	0	0	++++	++++	†	0	0
8	0	0	0	†	†		0	0
9	0	0	0				0	0
11	0	(+)	0				0	++
12	0	+	0				0	+++
14	+—++	++— +++	++— +++				0	†
16	+++	†	†				0	
18	†						0 dauernd	

Das Ergebnis ist also, daß der Normalstamm im Gegensatz zu allen bisherigen Experimenten nach Vorimpfung und Abheilung eines Rezidivstammes, mit einer Ausnahme, nicht angeht. Daraus muß geschlossen werden, daß im Verlaufe vieler Tierpassagen ein Rezidivstamm die Tendenz hat, zu seinen neuerworbenen Eigenschaften seine verlorengegangenen, ursprünglichen Eigentümlichkeiten wieder zurück zu gewinnen, oder im Sinne unserer Auffassung ausgedrückt: der ursprüngliche Hauptrezeptor ist bei dem Rezidivstamm wieder voll ausgebildet.

Literatur-Verzeichnis.

1. Carl H. Browning, Chemo-Therapy in Trypanosome Infection. An experimental Study. Reprinted from the *Journal of Pathology and Bakteriology.* 1908. Vol. XII.

2. Ehrlich und Shiga, Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1904. Nr. 13 u. 14.

3. Ehrlich, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. *Akad. Verlagsgesellschaft.* Leipzig 1909.

4. Ewald Franke, Therapeutische Versuche bei Trypanosomenerkrankung. *Inauguraldissertation.* Gießen 1905.

5. Laveran et Mesnil, Recherches sur le traitement et la prévention du Nagana. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1902. Nr. 11.

6. W. Roehl, Heilversuche mit Arsenophenylglyzin bei Trypanosomiasis. *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* Bd. I.

7. Morgenroth u. Rosenthal, Experimentell-therapeutische Studien bei Trypanosomeninfektionen. I. Mitteilung. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.* 1911.

8. Plimmer u. Batemann, *Proceed. Roy. Soc.* 1908. Bd. LXXX.

9. Morgenroth u. Halberstädter, *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene.* 1911. Bd. XV.

Lebenslauf.

Am 7. Juli 1886 wurde ich, Rudolf Neumann, in Meiningen geboren. Mein Vater war Kaufmann. Zuerst besuchte ich das herzogliche Gymnasium in Meiningen, später das Königl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasium in Cottbus, an dem ich auch Ostern 1905 die Reifeprüfung bestand. Ich studierte dann in München und Berlin. In Berlin legte ich sowohl die ärztliche Prüfung wie das Staatsexamen ab. Während des praktischen Jahres war ich an der Königl. Charité zu Berlin und in den „Städtischen Thiem schen Heilanstalten“ zu Cottbus beschäftigt.